

⑤ Int. Cl.³
C 07 D 293/12
A 61 K 31/33

識別記号 庁内整理番号
A B E 7330—4C
A B G 7330—4C
A B X 7330—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)3月8日
発明の数 3
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ ベンズイソセレナゾロンのシクロアルキル誘導体およびその製法

ルハイム 2 アム・クヴェツヒエンハウフ 21

⑯ 特 願 昭58—126275

⑰ 発 明 者 オイゲン・エツチエンベルク
ドイツ連邦共和国デー—5000ケ
ルン41ヒルゼヴェーク10

⑱ 出 願 昭58(1983)7月13日

優先権主張 ⑲1982年7月14日 ⑳西ドイツ
(DE)㉑P3226286.8

㉒ 出 願 人 アー・ナッターマン・ウント・
シー・ゲゼルシャフト・ミット
・ベシユレンクテル・ハフツン
グ

㉓ 発 明 者 アンドレ・ヴェルテル
ドイツ連邦共和国デー—5024ブ
ルハイム・ライエルヴェーク11
アー

ドイツ連邦共和国デー—5000ケ
ルン30ナッターマンアレー1

㉔ 発 明 者 シグルト・レイツク
ドイツ連邦共和国デー—5024ブ

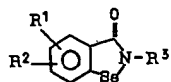
㉕ 代 理 人 弁理士 山下白

明 細 書

1. 発明の名称 ベンズイソセレナゾロンのシク
ロアルキル誘導体およびその製
法

2. 特許請求の範囲

1) 一般式 (I)



(I)

(式中 R¹ および R² は同一または異なりそし
て互に独立して水素、ハロゲン、C₁~C₄ アル
キル、C₁~C₄ アルコキシ、ヒドロキシル、ト
リフルオロメチル、ニトロ、ジ(C₁~C₄アルキ
ル)アミノを示しまたは R¹ および R² は一結
構によつてメチレンジオキシを示しそして他方
R³ は場合によつては二重結合を有する5~10
個の炭素原子を有するシクロアルキル基を示
す)のベンズイソセレナゾロン。

2) R¹ および R² が同一または異なりそして互
に独立して水素、弗素、塩素、臭素、ヒドロ
キシル、メトキシ、メチル、トリフルオロメ
チル、ニトロおよび(または)メチレンジオ
キシを示しそして他方 R³ がシクロペンチル、
シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロ
ヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテ
ニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、
ノルボルニル、ヘキサヒドロインダニル、ヘ
キサヒドロナフチルまたはアダマンチル基を
示す前記特許請求の範囲第1項記載のベンズ
イソセレナゾロン。

3) R¹ および R² が同一または異なりそして互
に独立して水素、塩素、メチル、メトキシ、
ニトロおよび(または)メチレンジオキシを
示しそして他方 R³ がシクロヘキシル、2-シ
クロヘキセニルまたは3-シクロヘキセニル

基を示す前記特許請求の範囲第1項記載のベンズイソセレナゾロン。

- 4) 2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンである前記特許請求の範囲第1項記載のベンズイソセレナゾロン。
- 5) 6-クロロ-2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンである前記特許請求の範囲第1項記載のベンズイソセレナゾロン。
- 6) 6-メトキシ-2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンである前記特許請求の範囲第1項記載のベンズイソセレナゾロン。
- 7) 2-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンである前記特許請求の範囲第1項記載の

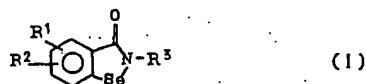
- 3 -

- 10) 医薬補助剤およびベヒクルと混合した活性成分として前記特許請求の範囲第1項ないし第8項のいずれか一つに記載の式(1)の化合物を含有する薬学的生成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なベンズイソセレナゾロン、該化合物の製法およびリウマチ性型の炎症疾患の治療のための医薬における活性成分としての該化合物の使用に関する。

本発明の化合物は、一般式(1)

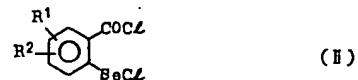


(式中、R¹ および R² は同一または異なりそして互に独立しそして水素、ヘロゲン、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、ニトロ、ジ(C₁-C₄アルキル)アミノを示しまたは R¹ および R² は一緒になつ

- 5 -

ベンズイソセレナゾロン。

- 8) 2-(3-シクロヘキセン-1-イル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンである前記特許請求の範囲第1項記載のベンズイソセレナゾロン。
- 9) 閉環条件下において一般式(II)



(式中 R¹ および R² は式(1)におけると同じ意義を有する)のo-クロロセレノベンゾイルクロライドを一般式(III)



(式中 R³ は式(1)に示した意義を有する)の複素環式アミンと反応せしめて一般式(1)のベンズイソセレナゾロンを得ることを特徴とする前記特許請求の範囲第1項乃至第8項記載の化合物の製法。

- 4 -

てメチレンジオキシを示しそして他方 R³ は場合によつては二重結合を有する5~10個の炭素原子を有するシクロアルキル基を示す)に相当する。

これに関連して、R¹ および R² が同一または異なりそして互に独立して水素、弗素、塩素、臭素、ヒドロキシル、メトキシ、メチル、トリフルオロメチル、ニトロおよび(または)メチレンジオキシを示しその他方 R³ がシクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクタチル、シクロオクテニル、ノルボルニル、ヘキサヒドロインダニル、ヘキサヒドロナフチルまたはアダマンチル基を示す化合物が好適である。

R¹ および R² が同一または異なりそして互に独立して水素、塩素、メチル、メトキシ、ニト

- 6 -

ロおよび(または)メチレンジオキシを示し、
して他方R⁵がシクロヘキシル、2-シクロヘキ
セニルまたは3-シクロヘキセニル基を示す化
合物が特に好適である。

本発明による化合物の例は次のとおりである。

2-シクロペンチル-1,2-ベンズイソセレ
ナゾール-3(2H)-オン、

2-(3-シクロペンテン-1-イル)-1,2-
ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレ
ナゾール-3(2H)-オン、

6-メチル-2-シクロヘキシル-1,2-ペ
ンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

6-メトキシ-2-シクロヘキシル-1,2-
ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

6-クロロ-2-シクロヘキシル-1,2-ペ
ンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

- 7 -

2-シクロオクチル-1,2-ベンズイソセレ
ナゾール-3(2H)-オン、

2-(4-シクロオクテン-1-イル)-1,2-
ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(2-ノルボルニル)-1,2-ベンズイ
ソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(2-ヘキサヒドロインダニル)-1,2-
ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(3-ヘキサヒドロインダニル)-1,2-
ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(1-ヘキサヒドロナフチル)-1,2-
ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(2-ヘキサヒドロナフチル)-1,2-
ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(1-アダマンチル)-1,2-ベンズイ
ソセレナゾール-3(2H)-オンおよび

2-(2-アダマンチル)-1,2-ベンズイ

- 9 -

5-ニトロ-2-シクロヘキシル-1,2-ペ
ンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

5-クロロ-2-シクロヘキシル-1,2-ペ
ンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

7-メトキシ-2-シクロヘキシル-1,2-
ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

5,6-メチレンジオキシ-2-シクロヘキシ
ル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)
-オン、

2-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1,2-
ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(3-シクロヘキセン-1-イル)-1,2-
ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-シクロヘプチル-1,2-ベンズイソセレ
ナゾール-3(2H)-オン、

2-(3-シクロペンテン-1-イル)-1,2-
ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

- 8 -

ソセレナゾール-3(2H)-オン。

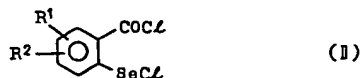
本発明による式(1)のベンズイソセレナゾ
ロンは、例えばW.Kraus およびP.Oehme 両氏によ
つて「Das Deut.Gesundheitswesen」第34(37)
巻第1713~1718頁(1979年)および第34(37)
巻第1769~1773頁(1979年)に定義されている
ような感染疾病の予防および治療、免疫系統の
刺激またはセレン欠乏症のような多数の疾病の
治療に対して使用することができる。

しかしながら、式(1)のベンズイソセレナゾ
ロンは、特に抗動脈硬化および抗炎症性質によ
つて特徴づけられる。この化合物は、特に例え
ば関節症または慢性感染性関節炎のようなリウ
マチ性疾患の治療に適合している。新規な化合
物は非毒性でありそして既知の抗炎症治療剤に
反して潰瘍形成または胃腸刺激を示さないので
非常によく許容されることにより特徴づけられ

- 10 -

る。

一般式 (I) の新規なベンズイソセレナゾロンは、それ自体既知の方法で得ることができる。この方法においては、閉環条件下において式 (II)



(式中 R¹ および R² は式 (I) に示した意義を有する) の o-クロロセレンベンゾイルクロライドを式 (III)



(式中 R³ は式 (I) に示した意義を有する) のシクロアルキルアミンと反応せしめて式 (I) のベンズイソセレナゾロンを得る。

適当な o-クロロセレンベンゾイルクロライドの製造は、A. Ruwet および M. Renson 両氏の方法 [「Bull. Soc. Chim. Belg.」第 15 巻第 157 ~ 163 頁 (1966 年)] によつて実施される。

- 11 -

2-クロロセレン-3,4-ノチレンジオキソベンゾイルクロライド。

適当な出発化合物 (III) の例は次のとおりである。

シクロペンチルアミン、4-アミノ-1-シクロペンテン、シクロヘキシルアミン、3-アミノ-1-シクロヘキセン、4-アミノ-1-シクロヘキセン、シクロヘプチルアミン、5-アミノ-1-シクロヘプテン、シクロオクチルアミン、5-アミノ-1-シクロオクテン、2-ノルボルニルアミン、2-アミノヘキサヒドロインダン、3-アミノヘキサヒドロインダン、1-ナフチルアミン、2-ナフチルアミン、1-アダマンチルアミンおよび 2-アダマンチルアミン。

本発明はまた、式 (I) の化合物を含有する薬学的生成物に関する。

- 13 -

式 (I) の適当な出発化合物の例は次の化合物である。

2-クロロセレンベンゾイルクロライド、
 2-クロロセレン-4-クロロベンゾイルクロライド、
 2-クロロセレン-4-メチルベンゾイルクロライド、
 2-クロロセレン-4-ノトキシベンゾイルクロライド、
 2-クロロセレン-5-クロロベンゾイルクロライド、
 2-クロロセレン-5-ノトキシベンゾイルクロライド、
 2-クロロセレン-5-ニトロベンゾイルクロライド、
 2-クロロセレン-3-ノトキシベンゾイルクロライドおよび

- 12 -

本発明による薬学的生成物は、単独かまたは薬学的に使用できるペヒクルと一籍にした活性成分を含有する経口または直腸的投与のような内部投与および非経口的投与のための生成物である。活性成分の医薬処方は、有利には、例えば錠剤、被覆錠剤、カプセル、坐剤、顆粒、溶液、エマルジョンまたは懸濁液のような所望の投与に適當するように調節された単一使用形態にある。化合物の使用量は通常は 1 日当り 10 ~ 1,000 mg 好適には 30 ~ 300 mg の間にありそしてこれは一度にかまたは 1 日当り数回好適には 1 日当り 2 または 3 回に投与することができる。

本発明の化合物の製造は、以下の例によつてより詳細に説明される。

例 1

2-シクロヘキシル-1,2-ベンズイソセレナ

- 14 -

ゾール - 3(2H) - オン

四塩化炭素 80 ml に溶解したシクロヘキシルアミン 4.7g (0.074 モル) を、窒素雰囲気下で攪拌および水中で冷却 (温度 < 10°C) しながら、四塩化炭素 60 ml 中の *o*-クロロセレンペンゾイルクロライド 4g (0.015 モル) の溶液に徐々に滴加する。室温で 1 時間攪拌した後、析出した沈殿を濾取し、少量の四塩化炭素、0.5 N 塩酸および水で洗浄し、乾燥しそして四塩化炭素それからトルエンから再結晶する。収量 3.1g (理論値の 70%)。融点 159~160°C。

IR(KBr 中) : 1590 cm^{-1}

MB(m/e) : 281 (24.8%), 199 (100%)

184 (16.5%), 156 (14.2%)

次の化合物が例 1 の操作と同様にして製造される。

例 2

-15-

2-シクロペンチル-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

6-メチル-2-シクロヘキシル-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

6-メトキシ-2-シクロヘキシル-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

6-クロロ-2-シクロヘキシル-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

5-ニトロ-2-シクロヘキシル-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

5-クロロ-2-シクロヘキシル-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

7-メトキシ-2-シクロヘキシル-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

5,6-メチレンジオキシ-2-シクロヘキシル-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

-17-

2-(2-シクロヘキセン-1-イル)-1,2-

-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン

収率：理論値の 67%。融点 142~143°C。

IR(KBr 中) : 1585 cm^{-1}

MB(m/e) : 279 (42.3%), 199 (100%), 184 (45.2%), 156 (11.6%), 80 (9.6%)

例 3

2-(3-シクロヘキセン-1-イル)-1,2-

-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン

収率：理論値の 66%。融点 169~171°C。

IR(KBr 中) : 1310 cm^{-1}

MB(m/e) : 279 (17.5%), 225 (19.7%), 200 (100%), 184 (18.6%), 156 (27.3%), 80 (7.60%)

次の化合物が例 1 の操作と同様にして製造される。

-16-

2-シクロヘプチル-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(3-シクロペンテン-1-イル)-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-シクロオクチル-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(4-シクロオクテン-1-イル)-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(2-ノルボルニル)-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(2-ヘキサヒドロインダニル)-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(3-ヘキサヒドロインダニル)-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(1-ヘキサヒドロナフチル)-1,2-ペンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、

2-(2-ヘキサヒドロナフチル)-1,2-

-18-

ベンズイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、
2 - (1 - アダマンチル) - 1,2 - ベンズイ
ソセレナゾール - 3 (2H) - オン、
2 - (2 - アダマンチル) - 1,2 - ベンズイ
ソセレナゾール - 3 (2H) - オン。

特許出願人 アー・ナツターマン・ウント・
シー・ゲゼルシャフト・ミット・
ベシュレンクテル・ハフツング

代理人 弁理士 山下

